

PCT/KR 03/01502

RO/KR 30.08.2003

REC'D 10 SEP 2003

WIPO PCT

대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0044164

Application Number

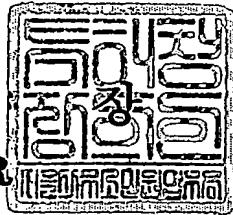
출원년월일 : 2002년 07월 26일
Date of Application

출원인 : 주식회사 유한양행 외 1명
Applicant(s) YUHAN CO., LTD., et al.

2003년 07월 30일

특허청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2002.07.26
【발명의 명칭】	1- 폐닐파페리딘-3-온 유도체 및 그의 제조방법
【발명의 영문명칭】	1-PHENYLPIPERIDIN-3-ONE DERIVATIVES AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF
【출원인】	
【명칭】	주식회사 유한양행
【출원인코드】	1-1998-003041-0
【지분】	50/100
【출원인】	
【명칭】	동아제약 주식회사
【출원인코드】	1-1998-000906-1
【지분】	50/100
【대리인】	
【성명】	박혜진
【대리인코드】	9-2002-000349-9
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이종욱
【성명의 영문표기】	LEE, Jong Wook
【주민등록번호】	490310-1010518
【우편번호】	427-040
【주소】	경기도 과천시 별양동 50-5
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이봉용
【성명의 영문표기】	LEE, Bong Yong
【주민등록번호】	550902-1148431
【우편번호】	440-200
【주소】	경기도 수원시 장안구 조원동 한일타운 116-2105
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】	이춘호
【성명의 영문표기】	LEE, Chun Ho
【주민등록번호】	611129-1465118
【우편번호】	152-090
【주소】	서울특별시 구로구 개봉동 471 삼호아파트 101-707
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】	허윤
【성명의 영문표기】	HUR, Youn
【주민등록번호】	731220-1260519
【우편번호】	431-070
【주소】	경기도 안양시 동안구 평촌동 대우아파트 101-106
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】	한태동
【성명의 영문표기】	HAN, Tae Dong
【주민등록번호】	721225-1105312
【우편번호】	437-817
【주소】	경기도 의왕시 오전동 32-28 B1층
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】	고현경
【성명의 영문표기】	KO, Hyun Kyoung
【주민등록번호】	760114-2490616
【우편번호】	570-090
【주소】	전라북도 익산시 모현동 제일아파트 가동 513호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】	윤석원
【성명의 영문표기】	YOON, Suk Won
【주민등록번호】	760725-1559811

【우편번호】 138-110
【주소】 서울특별시 송파구 거여동 291 효성아파트 207-204
【국적】 KR
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
박혜진 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 65 면 65,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 0 항 0 원
【합계】 94,000 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 위임장_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 시스테인 프로티아제(Cysteine proteases) 파파인(Papain) 계열의 카텝신(Cathepsins)에 우수한 억제 활성을 가지는, 특히 카텝신 K에 대하여 고도의 억제 활성 및 선택성을 나타내며, 생체이용율이 매우 우수한 신규의 1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염, 이들의 제조방법, 및 이들을 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.

【색인어】

1-페닐피페리딘-3-온, 시스테인 프로티아제, 카텝신

【명세서】

【발명의 명칭】

1-페닐피페리딘-3-온 유도체 및 그의 제조방법 {1-PHENYLPYPERIDIN-3-ONE DERIVATIVES AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 시스테인 프로테아제 (Cysteine proteases) 파파인 (Papain) 계열의 카텝신 (Cathepsins)에 우수한 억제 활성을 가지는, 특히 카텝신 K에 고도의 억제 활성 및 선택성을 나타내며, 생체이용율이 매우 우수한 신규의 1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염, 이들의 제조방법, 및 이들을 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.

<2> 시스테인 프로테아제, 특히 파파인 (Papain) 계열의 카텝신 (Cathepsins)은 인간을 포함한 동물에서 생리학적 단백질 분해과정, 예를들어 결체조직(connective tissue)의 분해과정에 관여한다. 그러나, 생체내에서 이를 효소가 비정상적으로 활성화될 경우 다양한 질병을 유발할 수 있다. 예를들어, 칼페인 (Calpain) 프로테아제는 뇌졸증(Stroke)이나 기타의 알쯔하이머 질병과 같은 신경퇴행성 질환 (Neurodegenerative disease)에 관여하는 것으로 보고되고 있고 [G. J. Wells, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 8(12), 1707(1998)], 카텝신 B (Cathepsin B)는 암의 전이 (Metastasis)에 관여하는 것으로 보고되고 있으며 [S. Michaud, et.al., Exp. Opin. Ther. Patents, 8(6), 645(1998)], 카텝신 L (Cathepsin L)은 만성 류마티스 관절염 (Chronic rheumatoid arthritis) 및 골관절염 (Osteoarthritis)에 관여하는 것으로 보고되고

있으며 [H-H Otto & T. Schirmeister, Chem. Rev., 97, 133(1997)], 카텝신 S (Cathepsin S)는 만성기도폐색증상 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)에 관여하는 것으로 보고되고 있다 [W00049007, W00049008, W00048992]. 이밖에도 파파인 (Papain) 계열 이외에서, 케스페이스 (Caspase) 프로티아제들은 골관절염 (Osteoarthritis)을 비롯한 여러 염증 질환에 관되고 있는 것으로 보고[D. D. Fairlie et. al., J. Med. Chem., 43(3), 305, (2000)]되고 있으며, 리노바이러스 3C (Rhinovirus 3C) 프로티아제는 감기 질환에 관여하는 것으로 보고되고 있다 [Q. M. Wang, Exp. Opin. Ther. Patent, 8(9), 1151(1998)].

- <3> 특히 이중에서도, 카텝신 K (Cathepsin K)는 뼈의 재형성 (remodeling) 과정에 있어서 뼈의 흡수에 관여하는 파골세포(osteoclasts)에 선택적이면서도 다양으로 분포하면서 뼈의 유기질 분해과정에서 중추적인 역할을 담당한다는 사실이 규명되면서부터, 이 프로티아제 저해 기전을 표적으로 하는 새로운 골다공증 치료제를 개발하려는 많은 시도가 있다. [W. W. Smith, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 9(6), 683 (1999); W. Kim, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 12(3), 419 (2002)]
- <4> 예를 들어, 비닐술폰기를 갖는 유사펩타이드가 카텝신 K를 포함하는 시스테인 프로티아제에 대하여 비가역적 저해작용을 갖는다는 것이 개시된 바 있다. [J. T. Palmer, et. al., J. Med. Chem., 38, 3139 (1995); W. W. Roush, et. al., J. Am. Chem. Soc., 120, 10994 (1998)]
- <5> 또한, 1,3-다이아미노-프로판-2-온을 기본구조로 하여 다수의 펩타이드성 및 유사펩타이드 유도체들이 카텝신 K를 포함하는 시스테인 프로티아제에 대하여 가역적 저해작용을 갖는다는 것이 개시된 바 있다. [D. S. Yamashita, et. al., J. Am. Chem. Soc., 119, 11351 (1997); S. K. Thompson, et. al., Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 14249 (1997); W09808802; W09848799; W09849152; W09850342; W09850534; W09911637]

☞ 또한, 펩타이드성 알데히드(JP8092193; JP8151394; JP10147564; WO9825899) 및 펩타이드성 에폭시숙신아마이드(WO9847887)가 시스테인 프로티아제에 대한 비가역 저해제로서 개시된 바 있으며, 펩타이드성 3-케토-헵테로고리 유도체(WO9850533)가 카텝신 K 저해제로서 개시된 바 있다.

☞ 이밖에도, 펩타이드성 α -케토아마이드(EP10085920), 펩타이드성 폐닐에틸아민(WO0048993), 펩타이드성 고리화케톤(WO9805356) 및 펩타이드성 아제핀(WO0038687; WO0134565) 등이 카텝신 K를 포함하는 시스테인 프로티아제에 대하여 저해작용을 갖는다는 것이 개시된 바 있다.

☞ 그러나, 상기 선행기술에서 개시된 화합물은 대부분 펩타이드성 고분자 화합물이기 때문에, 생체내 가수분해 효소 등에 불안정한 경향을 갖고 있어서 실제로 골다공증 치료제를 포함한 각종 질환의 치료제로 개발하기에는 어려움이 많은 것으로 보고되고 있다. [M. Sato, et. al., J. Med. Chem., 42, 3 (1999); W. W. Smith, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 9(6), 683 (1999)]

☞ 이밖에도, 상기 선행기술에서 개시된 대부분의 화합물들은 유사 카텝신류들, 예를 들어 카텝신 B, L, K 및 S에 대한 선택적 저해작용이 매우 낮은 것으로 보고되고 있다. 특히, 카텝신 B와 L 및 카텝신 K와 S간에는 각각 활성부위가 매우 유사하여, 이를 각각에 대하여 선택적 저해작용을 갖는 물질들이 현재까지 보고되고 있지 않으며, 골다공증을 포함한 각종 질환 치료제 개발에 어려움이 많은 것으로 보고된 바 있다. [W. Kim, et. al., Exp. Opin. Ther. Patents, 12(3), 419 (2002)]

☞ 또한, 종래의 화합물들은 경구 투여시 생체이용율이 매우 낮거나 [R. W. Marquis, et al., J. Med. Chem., 44, 1380 (2001)], 안정성이 낮아서 체내동태 평가가 어려우므로, 골다공

증 치료제 개발에 어려움이 있는 것으로 보고된 바 있다. [R. W. Marquis, et al., J. Med. Chem., 44, 725 (2001)]

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<11> 이에 본 발명자들은 새로운 기본구조를 갖는 시스테인 프로티아제 저해제를 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 1-페닐피페리딘-3-온 유도체가 시스테인 프로티아제 파파인 계열의 카텝신에 대해 우수한 억제 활성을 가지며, 특히 카텝신 K에 대하여 매우 우수한 억제 활성 및 높은 선택성을 나타내며, 생체이용율이 매우 우수하다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

<12> 따라서, 본 발명은 카텝신에 우수한 억제 활성을 갖는 1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<13> 또한, 본 발명은 특히 카텝신 K에 대하여 매우 우수한 억제 활성 및 선택성을 갖는 1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<14> 또한, 본 발명은 생체이용율이 매우 우수한 1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.

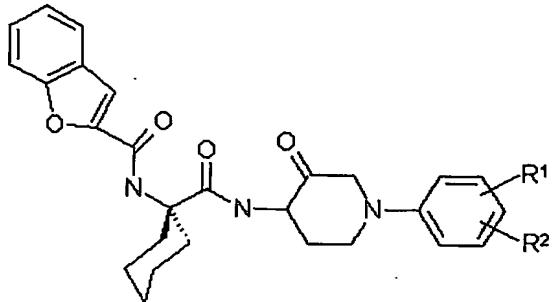
<15> 또한, 본 발명은 이들의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<16> 또한, 본 발명은 이들을 유효성분으로 포함하는 카텝신 억제 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

<17> 본 발명에 따라, 시스테인 프로티아제 파파인 계열의 카텝신에 우수한 억제 활성을 가지는, 특히 카텝신 K에 고도의 억제 활성을 및 선택성을 나타내며, 생체이용율이 매우 우수한 하기 화학식 1로 표시되는 1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염이 제공된다.

<18> 【화학식 1】



<19> 상기 식에서, R¹ 및 R²는 서로 독립적으로 수소; 하이드록시; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₃ 알킬; 할로겐; 시아노; 나이트로; 아세틸; 카복실산; 품일; 트라이플루오로메틸; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₅ 알콕시; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₅ 알콕시카보닐; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₅ 알킬로 치환된 티오, 술포닐, 또는 술피닐; 3,3-다이메틸아제티딘-2-온; N,N-다이메틸카바모일; N-메틸카바모일; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알콕시카보닐, 클로로부틸일, 아이소부틸일, 메톡시아세틸, 사이클로프로판카보닐, 3-페닐프로피오닐, 2-플루오로벤조일, 아세틸, 아크릴로일, 또는 다이메틸카바모일로 치환될 수 있는 아민; 몰포린; 퓨란; 피롤; 1,3-옥사졸; 테트라졸; 2-옥소피롤리딘; 2-옥소피페리딘; 2-옥사졸리딘온; 2-이미다졸리딘온; 2,5-다이하이드로피롤; 또는 1,1-다이옥소아이소티아졸을 나타낸다.

<20> 본 발명에 따른 화합물은 무독성 염의 형태일 수 있으며, 그 염으로는 프로티아제 저해제 분야에서 통상적으로 사용가능한 무독성 염, 예를 들면, 비독성 무기산 또는 유기산으로부터

생성된 염의 형태일 수 있다. 이러한 통상적인 비독성 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 셀

팜산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 말레산, 하이드록시

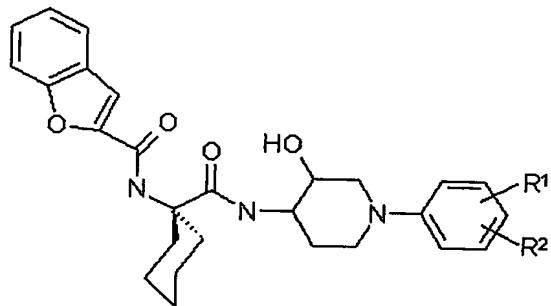
말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시-벤조산, 푸마르산,

톨루엔슬픈산, 메탄다이슬픈산, 에탄다이슬픈산, 옥살산, 또는 트라이플루오로아세트산으로부
터 제조된 염을 포함한다.

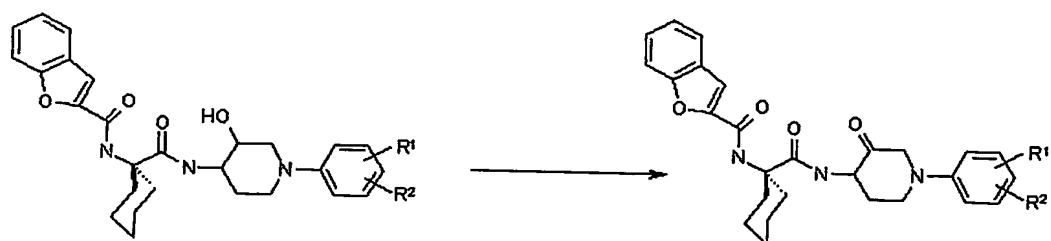
21> 본 발명에 따른 화합물의 무독성 염은 염기성 잔기를 함유하는 본 발명의 화합물로부터
통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 염은 유기 염기를 화학량론적 양 또는 과량의
목적하는 염-형성 무기산 또는 유기산과 적합한 용매 또는 용매들의 다양한 배합물 중에서 반
응시켜 제조할 수 있다.

22> 또한, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물을 산화반응시켜 화학식 1의 화합물 또는 그의
무독성 염을 제조하는 제조방법을 포함한다.

23> 【화학식 2】



4> 【반응식 1】



<25> 상기 반응식에서, R^1 및 R^2 는 상기에서 정의한 바와 동일하다.

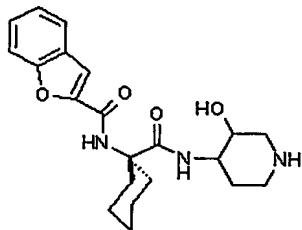
<26> 상기 제조방법은 피리딘-삼산화황 복합물(Py-SO₃ complex), 옥살릴 클로라이드-다이메틸 술록사이드(Swern oxidation), 또는 피리디늄클로로크롬에이트(Jones oxidation)등의 산화제를 이용하여 바람직하게 수행될 수 있다.

<27> 또한, 상기 제조방법은 염기 존재하 또는 염기가 없는 조건하에서 모두 바람직하게 수행될 수 있으며, 사용가능한 염기로는 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸몰포린 등을 포함한다.

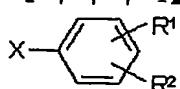
<28> 또한, 바람직한 반응용매로는 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸포름아마이드, 다이메틸술록사이드 등의 극성 유기용매가 포함되며, 반응온도는 통상적으로 -78 ~ 50 °C 가 바람직하다.

<29> 상기 제조방법에서 출발물질로 사용되는 화학식 2의 화합물은 하기와 같이 화학식 3의 화합물을 화학식 4의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

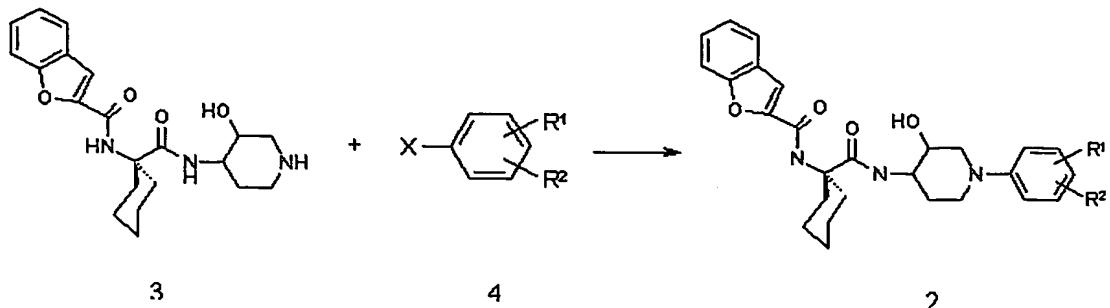
30> 【화학식 3】



31> 【화학식 4】



<32> 【반응식 2】



<33> 상기 반응식 2에서 R¹ 및 R²는 상기에서 정의한 바와 동일하며, X는 할로겐, 나이트로, C₁~C₇ 알킬суلف론산 또는 트라이플루오로суلف론산에이트(trifluorosulfonate)를 나타내며, 바람직하게 는 할로겐을 나타낸다.

<34> 상기 반응식 2의 제조방법은 염기 존재하에서 바람직하게 수행될 수 있으며, 사용가능한 염기로는 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸몰포린 등이 있으며, 통상의 유기염기 및 중수소나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨 등의 무기 염기를 사용할 수 있고, 반응용매로는 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 아세토나이트릴, 다이메틸아세트아마이드, 다이메틸포름아마이드, 다이메틸су 폴사이드 등의 극성 유기용매를 사용할 수 있으며, 반응온도는 0 - 150°C에서 수행할 수 있으며, 50 - 120°C가 더욱 바람직하다.

<35> 또한, 상기 제조방법은 반응의 촉진, 공정 단계의 단축 및 수율의 증가를 목적으로 팔라듐 촉매하에서 바람직하게 수행될 수 있으며, 사용가능한 촉매로는 팔라듐 디아세테이트 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) 및 트라이스(다이벤질이덴아세톤)다이팔라듐 [$\text{tris}(\text{dibenzylideneacetone})\text{dipalladium}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$] 등이 있다.

36> 상기 팔라듐 촉매하에서 반응을 시키는 경우, 팔라듐 촉매 이외에 리간드 및 염기를 첨가하여 반응을 수행할 수 있으며, 사용가능한 리간드로는

(S)-2,2-비스(다이페닐포스피노)-1,1-바이나프틸(BINAP), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센(dppf), 또는 (트라이-0-토릴)포스핀(P(0-Tol)₃)등이 있고, 사용가능한 염기로는 탄산세슘(Cs₂CO₃), 포타슘 t-부톡사이드(t-BuONa)등의 무기 염기가 있으며, 반응용매로는 벤젠, 틀루엔과 같은 비극성 유기용매 또는 다이옥산, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 유기용매가 사용가능하고, 반응온도는 50 ~ 150°C에서 수행할 수 있으며, 80 ~ 110°C이 더욱 바람직하다.

<37> 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 함유하고 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 시스테인 프로티아제 억제 조성물을 포함한다.

<38> 본 발명에 따른 조성물은 락토즈, 옥수수전분 등의 부형제, 마그네슘 스테아레이트 등의 윤활제, 공지되어 사용가능한 유화제, 혼탁제, 완충제, 등장화제 등을 포함할 수 있으며, 경우에 따라 감미제 및/또는 향미제를 포함할 수 있다.

<39> 본 발명에 따른 조성물은 경구투여하거나, 정맥내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여를 포함한 비경구 투여를 실시할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 조성물은 정제 또는 캡슐제 형태로, 또는 수성용제 또는 혼탁제로서 투여할 수 있다. 경구용 정제의 경우 통상 사용되는 담체에는 락토즈 및 옥수수 전분이 포함되고, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 통상 가할 수 있다. 캡슐제 형태의 경우 유용한 희석제로서 락토즈 및 건조 옥수수 분말을 포함할 수 있다. 경구용으로 수성 혼탁제가 필요할 경우 유화제 및 혼탁제를 포함할 수 있다. 경우에 따라 특정 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 투여의 경우, 통상 활성 성분의 멸균 용액을 제조하고, 용액의 pH를 적합하게 조절할 수 있는 완충제를 포함할 수 있으며, 정맥내 투여의 경우 등장화제를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 조성물은 pH가 7.4인 염수와 같은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 수용액제의 형태가 될 수 있으며, 용액제의 형태로 국소적으로 환자의 근육내 혈류에 도입할 수 있다.

<40> 본 발명에 따른 화합물은 인간을 포함한 포유동물의 치료를 위하여 시스테인 계열의 프로티아제 활성을 효과적으로 억제함으로써 골다공증 (Osteoporosis), 골관절염 (Osteoarthritis), 고칼슘 (Hypercalcemia) 질환, 파제트 (Pagets) 질환, 류마티스 관절염 (Rheumatoid Arthritis), 또는 기타 골질환 (Bone disease) 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 뇌졸증 (Stroke), 알츠하이머 질환 (Alzheimers disease), 감기 질환, 또는 암의 전이 (Cancer Metastasis)에 해당하는 암환자에도 투여될 수 있으며, 투여용량은 통상 $0.1\mu\text{g} \sim 1,000\text{mg}$ 범위로 경구, 정맥내, 근육내 등으로 투여될 수 있으나, 각 환자의 연령, 체중, 또는 환자의 증상에 따라 투여용량을 변화시켜 투여될 수 있다.

<41> 이하, 본 발명 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이것이 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

<42> 실시 예

<43> 실시 예 1. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸술포닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

<44> 단계 1. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-tert-부톡시카보닐-3-피페리딘올의 제조

<45> tert-부틸-4-아미노-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(20 g, 92 mmol)와 1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산(26 g, 92 mmol)을 다이메틸포름아마이드(DMF;

150 ml)에 녹인 후에 하이드록시벤조트라이아졸(HOBt; 24 g, 180 mmol)과 다이아이소프로필에 틸아민(DIEA; 23 g, 180 mmol)을 차례로 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각한 후, 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염(EDC-HCl; 35 g, 180 mmol)을 넣고 상온에서 4시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(300 ml)로 희석한 후에 10% 시트르산 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 세척한 후에 유기층을 황산나트륨으로 탈수 및 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 30 g을 수득하였다.

<46> 단계 2. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염의 제조

<47> 상기 단계 1의 4-1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐아미노-1-tert-부특시카보닐-3-피페리딘을(30 g)을 3N-염산/에틸아세테이트(100 ml)에 용해시키고 상온에서 약 2시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 에틸에테르(100 ml)를 적가한 후에 생성된 흰색 고체를 여과 및 건조하여 표제화합물 25 g을 수득하였다.

<48> 단계 3. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸술포닐페닐)피페리딘-3-올의 제조

<49> 상기 단계 2의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산(10 g, 23.7 mmol)과 1-플루오로페닐메틸술폰(4.9 g, 28.4 mmol)을 다이메틸포름아마이드(50 ml)에

녹인 후, 탄산칼륨(8.2 g, 59.3 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 약 100°C에서 24시간 교반한 후에 상온으로 냉각하여 에틸아세테이트(200 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후에 유기층을 황산나트륨으로 털수 및 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 표제화합물 4.9 g을 수득하였다.

<50> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62(t, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.05 (bs, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.24 (bs, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.27 (t, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.41 (m, 1H)

<51> 단계 4. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸슬포닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

<52> 상기 단계 3의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸슬포닐페닐)피페리딘-3-온(0.49 g, 0.91 mmol)을 다이메틸슬포사이드(DMSO; 3 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.5 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO_3 -Pyridine complex; 0.5 g, 0.31 mmol)을 천천히 가하고 나서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트(20 ml)로 희석한 후, 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 털수한 후 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 표제화합물 210 mg을 수득하였다.

<53> 녹는점 = 219-220°C

<54> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (t, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.55-7.26 (m, 7H), 6.73 (s, 1H), 4.72 (t, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.33 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 2H)

<55> Mass ($\text{M}+\text{H}$) = 538

<56> 실시예 2. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

<57> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸술폰 대신에 2-플루오로나이트로벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 170 mg을 수득하였다.

<58> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.86 (q, 3H), 3.41 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (broad, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)

<59> 실시예 3. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

<60> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸술폰 대신에 1,4-다이플루오로-2-나이트로벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 250 mg을 수득하였다.

<61> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.45 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 1.21 (m, 1H)

<62> 실시 예 4. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(5-클로로-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

<63> 상기 실시 예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸술폰 대신에 2,4-다이클로로나이트로벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 210 mg을 수득하였다.

<64> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.02 (m, 3H), 1.76 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.13 (m, 1H)

<65> 실시 예 5. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-메탄술포닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

<66> 상기 실시 예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸술폰 대신에 4-플루오로페닐메틸술폰을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 190 mg을 수득하였다.

<67> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.67 (m, 3H), 7.52 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.52 (d, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.33 (m, 3H), 1.21 (m, 1H)

<68> 실시 예 6. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아세틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

<69> 상기 실시 예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 2-플루오로아테토페논을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 110 mg을 수득하였다.

<70> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.69 (q, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.27 (m, 3H), 1.25 (m, 1H)

<71> 실시 예 7. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-시아노페닐)피페리딘-3-온의 제조

<72> 상기 실시 예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 4-플루오로벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 120 mg을 수득하였다.

<73> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.53 (m, 6H), 7.52 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.14 (m, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.75 (m, 5H), 1.63 (m, 2H), 1.24 (m, 1H)

<74> 실시예 8. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노-3-플루오로페닐)피페리딘-3-온의 제조

<75> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 2,6-다이플루오로벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 170 mg을 수득하였다.

<76> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.53 (m, 6H), 6.82 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.02 (m, 2H) 1.98 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.26 (m, 1H)

<77> 실시예 9. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노-6-플루오로페닐)피페리딘-3-온의 제조

<78> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 2,3-다이플루오로벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 220 mg을 수득하였다.

<79> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.33(m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.34 (m, 2H) 1.99 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.26 (m, 1H)

80> 실시예 10.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노-5-플루오로페닐)피페리딘-3-온의 제조

81> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 2,4-다이플루오로벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 210 mg을 수득하였다.

82> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) 1.99 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.26 (m, 1H)

83> 실시예 11.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)피페리딘-3-온의 제조

84> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 3,5-다이플루오로벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 200 mg을 수득하였다.

85> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.75 (m, 6H), 1.68 (m, 4H), 1.53 (m, 1H)

86> 실시예 12. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에틸슬포닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

87> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 1-플루오로페닐에틸슬픈을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 180 mg을 수득하였다.

88> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.17 (t, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.35 (m, 1H) 1.12 (t, 3H)

89> 실시예 13. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-아세틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

90> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 4-플루오로아세토페논을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 120 mg을 수득하였다.

1> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 6.82(s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.64(t, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.98 (m, 5H), 1.76 (m, 6H), 1.74 (m, 3H)

> 실시예 14. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-폼일페닐)피페리딘-3-온의 제조

93> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 4-플루오로벤즈알데히드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 150 mg을 수득하였다.

94> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H), 7.67(d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.52 (m, 2H)

95> 실시예 15. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일페닐)피페리딘-3-온의 제조

96> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 2-플루오로벤즈알데히드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 130 mg을 수득하였다.

97> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.43 (q, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.02 (m, 5H), 1.99 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.26 (m, 1H)

8> 실시예 16. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

<99> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸술폰 대신에 4-플루오로나이트로벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 190 mg을 수득하였다.

100> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.13(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.54(m, 2H), 7.47(m, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.75(s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.03(d, 1H), 3.89(t, 1H) 2.94 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 1.98 (m, 5H), 1.76(m, 5H), 1.72(m, 3H), 1.52 (m, 1H)

01> 실시예 17. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(3-메틸-4-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

02> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸술폰 대신에 4-플루오로-2-메틸나이트로벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 170 mg을 수득하였다.

03> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.73 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 1H)

14> 실시예 18. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(3-플루오로-2-폼일페닐)피페리딘-3-온의 제조

105> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 2,6-다이플루오로벤즈알데히드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 210 mg을 수득하였다.

106> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.63 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.24 (m, 1H)

107> 실시예 19.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(3-클로로-2-폼일페닐)피페리딘-3-온의 제조

108> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 2-클로로-6-플루오로벤즈알데히드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 200 mg을 수득하였다.

109> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.72 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.26 (m, 1H)

110> 실시예 20. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일-4-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

111> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸술폰 대신에 2-플루오로-5-나이트로벤즈알데히드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 180 mg을 수득하였다.

12> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.78 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.25 (m, 1H)

13> 실시예 21. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일-6-플루오로페닐)피페리딘-3-온의 제조

14> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸술폰 대신에 2,3-다이플루오로벤즈알데히드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 110 mg을 수득하였다.

5> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.42 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.64 (m, 3H), 1.28 (m, 2H)

116> 실시예 22. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-플루오로-3-폼일페닐)피페리딘-3-온의 제조

117> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 2,3-다이플루오로벤즈알데히드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 100 mg을 수득하였다.

118> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.41(s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.01 (m, 5H), 1.79 (m, 4H), 1.54 (m, 3H), 1.28 (m, 2H)

9> 실시예 23. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로필슬포닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

10> 상기 실시예 1의 단계 3에서의 1-플루오로페닐메틸슬픈 대신에 1-플루오로페닐아이소프로필슬픈을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 170 mg을 수득하였다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.31 (t, 2H), 2.05 (t, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 1H) 1.33 (d, 3H), 1.06 (d, 3H)

122> 실시예 24. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-트라이플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

23> 단계 1. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-트라이플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

24> 실시예 1의 단계 2에서의 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염(300 mg)을 툴루엔(5 ml)에 혼탁시킨 후, 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠(0.198 ml), 탄산세슘(1.42 g), (S)-2,2-비스(다이페닐포스피노)-1,1-바이나프틸(BINAP; 45.4 mg)과 트라이스(다이벤질이덴아세톤)다이팔라듐(1.42 g)을 차례로 첨가하여 질소 기압하에서 100°C로 약 4시간동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 에틸아세테이트(30 ml)로 희석하고 여과한 후에 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 179 mg을 수득하였다.

15> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.00 (m, 6H), 7.70 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43 (t, 2H), 1.35 (d, 2H)

6> 단계 2. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-트라이플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

7> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-트라이

플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온(0.15 g)을 다이메틸су록사이드(DMSO; 3 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.16 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.15 g)을 천천히 가한 후, 약 4시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트(20 ml)로 희석하고 소금물로 세척한 후에 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 표제화합물 84 mg을 수득하였다.

¹²⁸ ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H), 7.56-7.27 (m, 8H), 6.75 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 8.95 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.39 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.39 (m, 1H)

²⁹ 실시 예 25. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노페닐)피페리딘-3-온의 제조

³⁰ 상기 실시 예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 2-브로모벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 160 mg을 수득하였다.

³¹ ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.86 (q, 3H), 3.41 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (broad, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)

132> 실시예 26. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(4-몰포리노)페닐]피페리딘-3-온의 제조

133> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 2-(4-몰포리노)브로모벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 110 mg을 수득하였다.

34> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.50 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.32 (d, 2H), 2.12 (t, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.25 (m, 1H)

35> 실시예 27. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에톡시페닐)피페리딘-3-온의 제조

6> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤zen 대신에 2-브로모에톡시벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 95 mg을 수득하였다.

7> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.07 (t, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.52 (t, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.32 (m, 1H)

138> 실시예 28. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-플루오로-4-트라이플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

139> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 1-브로모-2-플루오로-4-트라이플루오로메틸벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 95 mg을 수득하였다.

40> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 8.95 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.39 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.5 (m, 1H)

41> 실시예 29.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-클로로-4-트라이플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

2> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤zen 대신에 1-브로모-2-클로로-4-트라이플루오로메틸벤zen을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 120 mg을 수득하였다.

3> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.56-7.27 (m, 8H), 6.75 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 8.95 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.39 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.39 (m, 1H)

144> 실시예 30. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2,4-다이클로로페닐)피페리딘-3-온의 제조

145> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 1-브로모-2,4-다이클로로벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 100 mg을 수득하였다.

46> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.19 (t, H), 2.88 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.40 (m, 1H)

7> 실시예 31.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-클로로-2-플루오로페닐)피페리딘-3-온의 제조

3> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤zen 대신에 1-브로모-4-클로로-2-플루오로벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 80 mg을 수득하였다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.29 (t, H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.40 (m, 1H)

150> 실시 예 32.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메톡시)-5-시아노페닐)피페리딘-3-온의 제조

151> 상기 실시 예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 3-브로모-4-메톡시벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 50 mg을 수득하였다.

152> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.23 (t, H), 2.78 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.40 (m, 1H)

53> 실시 예 33.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-3-온의 제조

54> 상기 실시 예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤zen 대신에 4-브로모-3-플루오로벤조나이트릴을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 110 mg을 수득하였다.

55> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.71 (d,

1H), 3.69 (d, 1H), 3.19 (t, H), 2.88 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.40 (m, 1H)

156> 실시예 34. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-퓨릴)페닐]피페리딘-3-온의 제조

157> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 1-브로모-2-(2-퓨릴)벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 75 mg을 수득하였다.

58> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, 1H), 7.55-7.44 (m, 5H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.29-7.11 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.74 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.19 (t, H), 2.88 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.40 (m, 1H)

59> 실시예 35. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-브로모페닐)피페리딘-3-온의 제조

60> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤zen 대신에 1,2-다이브로모벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 85 mg을 수득하였다.

61> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.77 (s, 1H) 4.72 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.33 (d, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.44 (m, 1H)

:162> 실시예 36. 4-[N-[1-[N-(벤조프란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸티오페닐)피페리딘-3-온의 제조

:163> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 2-브로모티오애니솔을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물을 65 mg을 수득하였다.

:164> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.17 (t, 1H) 2.72 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.09 (t, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.55 (m, 1H) 1.44 (m, 1H)

:165> 실시예 37. 4-[N-[1-[N-(벤조프란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(tert-부톡시카보닐)페닐]피페리딘-3-온의 제조

:166> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤zen 대신에 tert-부틸 2-브로모벤조에이트를 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물을 65 mg을 수득하였다.

:167> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.64 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.29 (d, 2H), 1.97 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)

168> 실시예 38. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에톡시카보닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

169> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 에틸 2-브로모벤조에이트를 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 80 mg을 수득하였다.

170> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.64 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.80 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.29 (d, 2H), 1.97 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.20 (t, 3H)

171> 실시예 39. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메톡시페닐)피페리딘-3-온의 제조

172> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤zen 대신에 2-브로모애니솔을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 60 mg을 수득하였다.

173> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.22 (t, 1H), 2.75 (m, 1H) 2.32 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.35 (m, 1H)

174> 실시 예 40. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)피페리딘-3-온의 제조

175> 상기 실시 예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 2-브로모-5-플루오로톨루엔을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 70 mg을 수득하였다.

176> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.13 (d, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.52 (t, 2H), 1.32 (m, 1H)

177> 실시 예 41. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로록시페닐)피페리딘-3-온의 제조

178> 상기 실시 예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤zen 대신에 1-브로모-2-아이소프로록시벤젠을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 55 mg을 수득하였다.

179> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 1H), 7.59-7.37 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.21 (t, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.32 (dd, 6H)

180> 실시예 42. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에틸티오페닐)피페리딘-3-온의 제조

181> 상기 실시예 24의 단계 1에서의 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 1-브로모-2-에틸티오페닐을 사용한 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 40 mg을 수득하였다.

182> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.59-7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.89 (q, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 2.05 (t, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.36 (m, 1H) 1.34 (t, 3H)

183> 실시예 43. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

184> 단계 1. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-온의 제조

185> 실시예 1의 단계 2에서의 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-3-피페리딘을 염산염(6.0 g)을 에탄올(50 ml)에 녹이고 2-플루오로나이트로벤젠(3.7 ml)과 트라이에틸아민(4.8 ml)를 차례대로 첨가한 후에 24시간 동안 환류하였다. 반응혼합물을 농축한 후에 생성된 노란색 고체를 여과 및 건조하여 표제화합물 7.2 g을 수득하였다.

186> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.68-7.46 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.09 (broad, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 4H), 1.48 (t, 2H), 1.28 (m, 1H)

187> 단계 2. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-올의 제조

188> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-올(7.0 g)을 메탄올(30 ml)에 녹인 후에 10%-팔라듐 촉매를 사용하여 30 psi 수소 기압 하에서 24시간동안 진탕한 후, 여과 및 농축하여 표제화합물 6.5 g을 수득하였다.

189> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.68-7.52 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.70 (m, 3H), 4.09 (broad, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 4H), 1.48 (t, 2H), 1.28 (m, 1H)

190> 단계 3. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3-클로로-2,2-다이메틸부티릴)아미노페닐]피페리딘-3-올의 제조

191> 상기 단계 2의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리

딘-3-올(4.0 g)을 다이클로로메탄(30 ml)에 녹이고 0°C로 냉각한 후에 트라이에틸아민(2.2 ml)과 3-클로로피발로일클로라이드(2.1 ml)를 차례로 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 약 2시간동안 교반시킨 후에 얼음물(20 ml)를 넣고 분리된 유기층을 황산나트륨으로 탈수한 후, 농축하여 얻은 잔사를 에틸아세테이트로 결정화하여 표제화합물 4.1 g을 수득하였다.

:192> 단계 4.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-올의 제조

:193> 상기 단계 3의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3-클로로-2,2-다이메틸부티릴)아미노페닐]피페리딘-3-올(4.1 g)을 다이메틸포름아마이드(50 ml)에 녹이고 0°C로 냉각한 후에 수소화나트륨(NaH, 60%; 640 mg)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 24시간동안 교반한 후에 에틸아세테이트로 희석하였다. 유기층을 포화 소금물로 세척한 후, 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 표제화합물 2.1 g을 수득하였다.

:194> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.72 (t, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.66 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.23 (d, 6H)

195> 단계 5.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

196> 상기 단계 4의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온(0.14 g)을 다이메틸су록사이드(DMSO; 3 mL)에 녹이고 트라이에틸아민(0.16 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.15 g)을 천천히 가하고 나서 약 10시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트(20 mL)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 생성된 고체를 여과 및 건조한 후, 흰색 고체의 표제화합물 120 mg을 수득하였다.

197> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.11 (t, 3H), 6.74 (s, 1H), 4.67 (t, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43 (t, 2H), 1.35 (d, 6H)

198> 실시예 44. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

199> 실시예 43의 단계 3에서 3-클로로피발로일 클로라이드 대신에 4-클로로부티릴 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 43와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 105 mg을 수득하였다.

1020020044164

출력 일자: 2003/7/31

200> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.73 (q, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.28 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.48 (t, 2H), 1.24 (m, 1H)

201> Mass (M+H) = 543

202> 실시예 45. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-옥소페페리딘-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

203> 실시예 43의 단계 3에서 3-클로로피발로일 클로라이드 대신에 5-클로로발레릴 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 43와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 90 mg을 수득하였다.

204> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.73 (q, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.28 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.48 (t, 2H), 1.10-1.30 (m, 3H)

205> 실시예 46. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-옥사졸리딘온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

206> 실시예 43의 단계 3에서 3-클로로피발로일 클로라이드 대신에 2-클로로에틸 클로로폼에 이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 43와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 75 mg을 수득하였다.

207> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.01 (q, 1H), 3.92 (q, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.78 (m, 4H)

208> 실시예 47. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-օ)미다졸리딘온-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

209> 실시예 43의 단계 3에서 3-클로로피발로일 클로라이드 대신에 2-클로로에틸아이소시안에 이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 43와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 80 mg을 수득하였다.

210> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.20 (m, 1H)

211> 실시예 48. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(에)톡시카보닐]아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

212> 단계 1.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(에톡시카보닐)아미노]페닐]피페리딘-3-올의 제조

213> 실시예 43의 단계 2의 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-올(0.9 g)을 다이클로로메탄(20 ml)에 녹이고 0°C로 냉각한 후에 트라이에틸아민(0.54 ml)와 에틸클로로폼메이트(0.37 ml)를 차례로 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 약 3시간동안 교반시킨 후에 얼음물(20 ml)를 넣고 분리된 유기층을 황산나트륨으로 탈수한 후 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 표제화합물 600 mg g을 수득하였다.

214> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.73 (m, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.23 (t, 3H)

215> 단계 2.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(에톡시카보닐)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

216> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(에톡시카보닐)

아미노]페닐]피페리딘-3-온(600 mg, 1.1 mmol)을 다이메틸솔록사이드(DMSO; 10 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.46 ml, 3.3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.51 g, 3.3 mmol)을 천천히 가하고 나서 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트(20 ml)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수한 후, 농축하여 얻은 고체를 여과 및 건조하여 흰색 고체의 표제화합물 320 mg을 수득하였다.

217> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.26 (t, 3H)

218> 실시예 49. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(메톡시카보닐)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

219> 실시예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼메이트 대신에 메틸 클로로폼메이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 305 mg을 수득하였다.

220> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 5H), 1.76 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

221> 실시 예 50. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(4-클로로부티릴)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

222> 실시 예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼메이트 대신에 4-클로로부티릴 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시 예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 290 mg을 수득하였다.

223> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.58 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.09 (t, H), 2.55 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.40 (m, 1H)

224> 실시 예 51. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(아이소부티릴)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

225> 실시 예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼메이트 대신에 아이소부티릴 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시 예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 330 mg을 수득하였다.

226> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.46–7.43 (m, 3H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.11–7.05 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.67–3.63 (m, 2H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.17–3.14 (m, 1H), 2.87–2.65 (m, 2H), 2.60–2.54 (m, 2H), 2.19–2.05 (m, 2H), 1.77–1.71 (m, 2H), 1.57–1.41 (m, 1H), 1.42–1.30 (m, 1H), 1.20–1.12 (m, 7H)

227> 실시 예 52. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(메톡시아세틸)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

228> 실시 예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼메이트 대신에 메톡시아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시 예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 250 mg을 수득하였다.

229> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.14-7.02 (m, 1H), 6.80(m, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.45-3.25 (m, 3H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H)

230> 실시 예 53. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(사이클로프로판카보닐)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

231> 실시 예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼메이트 대신에 사이클로프로판카보닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시 예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 150 mg을 수득하였다.

232> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.35-7.05 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.98-1.62 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H)

33> 실시예 54. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(3-페닐프로피오닐)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

34> 실시예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼메이트 대신에 3-페닐프로피오닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 220 mg을 수득하였다.

35> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.27 (m, 1H)

36> 실시예 55. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(2-플루오로벤조일)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

37> 실시예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼메이트 대신에 2-플루오로벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 220 mg을 수득하였다.

38> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.91 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.20 (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.22 (m, 1H)

239> 실시예 56. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(아세틸)아미노]페닐]피페리딘-3-온의 제조

240> 실시예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼레이트 대신에 아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물을 190 mg을 수득하였다.

241> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.31 (m, 1H)

242> 실시예 57. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2,5-다이하이드로피롤-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

243> 단계 1.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2,5-다이하이드로피롤-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

244> 시스-2-부텐-1,4-다이올다이메실레이트(1.15 g)을 다이클로로메탄(30 ml)에 녹인 용액에, 실시예 43의 단계 2에서의 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-온(1.5 g)을 다이메틸포름아마이드(20 ml)에 녹여서 천천히 적가한 후에 트라이에틸아민(0.44 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 24시간 동

안 교반시킨 후에 얼음물(20 ml)를 넣어 세척하고 분리된 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 표제화합물 0.7 g을 수득하였다.

245> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.00 (m, 6H), 7.7 (m, 1H), 6.17 (t, 2H), 4.8 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43 (t, 2H), 1.26 (d, 2H)

246> 단계 2.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2,5-다이하이드로피롤-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

247> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2,5-다이하이드로피롤-1-일)페닐]피페리딘-3-온(0.7 g)을 다이메틸су록사이드(DMSO; 6 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.8 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(S_0_3 -Pyridine complex; 0.75 g)을 천천히 가한 후, 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트(50 ml)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 고체를 여과 및 건조하여 흰색 고체의 표제화합물 0.6 g을 수득하였다.

248> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.09 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H),

3.49-3.45 (m, 4H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.77-1.55 (m, 7H), 1.35 (t, 1H)

249> 실시예 58. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(테트라졸-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

250> 단계 1. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(테트라졸-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

251> 실시예 43의 단계 2에서의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-온(2 g, 4 mmol), 아지도소듐 (NaN_3 ; 409 mg, 6.2 mmol)과 트라이에틸 올소폼에이트(1.1 ml, 6.7 mmol)을 아세트산 (10 ml)에서 4시간동안 환류하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후에 얼음물(10 ml)를 넣고 약 48시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과 및 건조하여 표제화합물 600 mg을 수득하였다.

252> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.23 (m, 1H)

253> 단계 2. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(테트라졸-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

!4> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(테트라졸-1-일)페닐]피페리딘-3-올(0.6 g)을 다이메틸суլfonyl 사이드(DMSO; 10 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.48 ml, 3.4 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 0.54 g, 3.4 mmol)을 천천히 가하고 나서 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(50 ml)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 고체의 표제화합물 0.4 g을 수득하였다.

55> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.05 (t, 1H) 2.94 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.52 (m, 3H) , 1.49 (m, 1H)

!56> 실시 예 59. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(피롤-1-일)-5-플루오로페닐]피페리딘-3-온의 제조

!57> 단계 1. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(피롤-1-일)-5-플루오로페닐]피페리딘-3-올의 제조

!58> 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아미노-5-플루오로페닐)피페리딘-3-올(3 g)과 2,5-다이메톡시테트라하이드로퓨란(0.96 ml)을 아세트산(80

m1)에서 1시간동안 환류시킨 후 감압 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄(70 ml)에 희석하고 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 흰색 고체상의 표제화합물 1.8 g을 수득하였다.

259> 단계 2. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(피롤-1-일)-5-플루오로페닐]피페리딘-3-온의 제조

260> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(피롤-1-일)-5-플루오로페닐]피페리딘-3-온(1.8 g)을 다이메틸су록사이드(DMSO; 10 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(2 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 1.8 g)을 천천히 가한 후, 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(50 ml)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 고체의 표제화합물 1.5 g을 수득하였다.

261> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.27 (s, 1), 4.58 (t, 1H), 3.44 (q, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.28 (d, 2H), 1.98 (m, 3H), 1.60-1.22 (m, 7H)

262> 실시 예 60. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(피롤-1-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

263> 상기 실시 예 59의 단계 1에서의 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아미노-5-플루오로페닐)피페리딘-3-을 대신에 실시 예 43의 단계 2에서의 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아미노페닐)피페리딘-3-을 사용한 것을 제외하고는 실시 예 59와 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 1.3 g을 수득하였다.

264> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.42 (m, 4H)

265> 실시 예 61. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(N,N-다이메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

266> 단계 1.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(N,N-다이메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-을의 제조

267> 실시 예 15에서의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일페닐)피페리딘-3-을(4 g)과 인산수소나트륨(NaH_3PO_4 ; 340 mg)을 아세토나이트릴(20 ml)와 증류수(6 ml) 혼합

용액에 녹인 후에 35%-과산화수소 수용액(1.0 mL)와 하이포염소산 나트륨수용액(NaClO₄; 1.2 g, 30 mL)을 약 10°C에서 차례대로 적가하였다. 약 1시간동안 상온에서 교반시킨 다음에 아황산나트륨 (1.0 g)을 넣고 10%-염산 수용액으로 산성화시켜서 생성된 고체를 여과 및 건조하여 벤조산 3.6 g을 수득하였다. 벤조산(2.5 g), 다이메틸아민-염산염(1.0 g)과 벤조트라이아졸-1-일옥시트라이피롤리디노포스포니움 헥사포스페이트(PyBOP)를 다이클로로메탄(30 mL)에 녹인 후에 0°C로 냉각시킨 다음, 다이아이소프로필에틸아민 (DIEA; 1.0 g)을 적가하였다. 상온에서 약 4시간동안 교반시킨 후에 물을 넣고 유기층을 분리하여 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리정제하여 고체의 표제화합물 1.5 g을 수득하였다.

268> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (m, 4H), 2.31 (broad, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)

269> 단계 2.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(N,N-다이메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

270> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(N,N-다이메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온(1.8 g)을 다이메틸су록사이드(DMSO; 10 mL)에 녹이고 트라이에틸아민(2 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복

합물(SO₃-Pyridine complex; 1.8 g)을 천천히 가한 후, 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트 (50 mL)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 고체의 표제화합물 1.2 g을 수득하였다.

271> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H), 7.56-7.45 (m, 4H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.79-3.29 (m, 4H), 3.07 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.30 (d, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.75-1.69 (m, 5H), 1.43 (d, 2H), 1.22 (m, 2H)

272> 실시예 62. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(N-메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

273> 실시예 61의 단계 1에서의 다이메틸아민-염산염 대신에 메틸아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 1.05 g을 수득하였다.

274> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.56 (broad, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49-7.22 (m, 7H), 7.12 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.62 (t, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.27 (q, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.31 (d, 2H), 1.99 (t, 2H), 1.78 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)

275> 실시예 63. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(벤조산-2-일)피페리딘-3-온의 제조

276> 실시 예 15의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일페닐)피페리딘-3-온(300 mg, 0.62 mmol), 인산수소나트륨 (NaH_3PO_4 ; 22 mg)을 아세토나이트릴(1 mL)와 증류수(0.5 mL) 혼합용액에 녹인 후에 35% 과산화수소 수용액(0.1 mL)과 하이포염소산나트륨 수용액(NaClO_4 ; 78 mg, 3mL)을 0°C에서 차례대로 적가하였다. 약 1시간동안 상온에서 교반시킨 다음에 아황산 나트륨(1.0 g)을 넣고 10% 염산 수용액으로 산성화시켜서 생성된 고체를 여과 및 건조하여 표제화합물 150 mg을 수득하였다.

277> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.55–6.74 (m, 9H), 4.63 (m, 1H), 3.73–3.59 (m, 4H), 3.51–3.45 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.31 (d, 2H), 1.99 (t, 2H), 1.78 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)

278> 실시 예 64. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(벤조산-4-일)피페리딘-3-온의 제조

279> 실시 예 63의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일페닐)피페리딘-3-온 대신에 실시 예 14의 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-폼일페닐)피페리딘-3-온을 사용하는 것을 제외하고는 실시 예 63과 동일한 방법을 사용하여 표제화합물 130 mg을 수득하였다.

20044164

출력 일자: 2003/7/31

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 6.95 (1H), 4.57 (m, 1H), 4.55-3.90 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.55 (2H), 1.20 (m, 1H)

실시예 65. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

단계 1. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(옥사졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

> 실시예 15의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-페닐페닐)피페리딘-3-온(3 g, 6 mmol), 탄산칼륨(2 g, 20 mmol)과 p-톨루엔솔포닐메틸 아이소시안이드(TosMIC; 1.8 g, 9 mmol)을 메탄올(500 ml)에서 약 2시간동안 환류하였다. 반응 혼합물을 농축한 후에 물을 넣고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 표제화합물 3.2 g을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.79 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 1H)

/

35> 단계 2. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(옥사졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

36> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(옥사졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온(3.36 g, 6 mmol)을 다이메틸су폴사이드(DMSO; 20 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(2.7 ml, 19 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 3.04 g, 19 mmol)을 천천히 가하고 나서 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(100 ml)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 고체의 표제화합물 1.67 g을 수득하였다.

87> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.65 (q, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.55 (m, 2H)

88> 실시예 66. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-하이드록시페닐)피페리딘-3-온의 제조

89> 단계 1. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-하이드록시페닐)피페리딘-3-온의 제조

290> 실시예 15의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일페닐)피페리딘-3-올(1.38 g, 2.8 mmol)을 클로로포름(50 ml)에 녹인 후에 m-클로로파벤조산(486 mg, 5.6 mmol)을 가한 후 상온에서 2시간동안 교반하였다. 유기층을 아황산 수용액 및 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 황산나트륨으로 탈수하고 나서 농축하여 수득한 에스테르 잔사를 다시 메탄올(100 ml)에 녹이고 진한 염산 1 방울을 적가하였다. 반응 혼합물을 약 1시간동안 교반한 후 고체 탄산수소나트륨(0.5 g)을 넣고 10분간 교반한 다음 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 표제화합물 1.0 g을 수득하였다.

291> 단계 2. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-하이드록시페닐)피페리딘-3-온의 제조

292> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-하이드록시페닐)피페리딘-3-올(200 mg, 0.41 mmol)을 다이메틸су록사이드(DMSO; 10 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.175 ml, 19 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 199 mg, 1.25 mmol)을 천천히 가한 다음 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(100 ml)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 고체의 표제화합물 120 mg을 수득하였다.

3> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.53 (m, 6H), 7.42 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.91 (t, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.35 (m, 3H) 2.2.04 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.35 (m, 1H)

4> 실시예 67. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

95> 단계 1.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

96> 실시예 2의 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노페닐)피페리딘-3-온(700 mg, 1.43 mmol)을 다이메틸포름아마이드(20 ml)에 녹이고 나서 염화암모늄(769 mg)과 아지도나트륨(934 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C 에서 약 12시간 동안 교반한 후에 물(20 ml)를 넣고 진한 염산 수용액으로 산성화하여 생성된 고체를 여과한 다음 다이클로로메탄에 녹인 후에 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 고체의 표제화합물 120 mg을 수득하였다.

297> 단계 2.

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

298> 상기 단계 1의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온(120 mg, 0.22 mmol)을 다이메틸су록사이드(DMSO; 5 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(0.093 ml, 0.66 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각 한 후에 삼산화황-피리딘 복합물(SO₃-Pyridine complex; 103 mg, 0.66 mmol)을 천천히 가하고 나서 약 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(100 ml)로 희석하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 고체의 표제화합물 50 mg을 수득하였다.

299> ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.64 (m, 4H), 7.53-7.44 (m, 9H), 7.42 (d, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.00 (q, 1H), 3.86 (q, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.40 (m, 1H)

300> 실시예 68. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸су페닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

301> 실시예 36의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸티오페닐)피페

리딘-3-온(68 mg, 0.13 mmol)을 다이클로로메탄(2 ml)에 녹이고 -78°C로 냉각시킨 다음에 3-클로로로파벤조산(70%, 30 mg)을 첨가하였다. 상온에서 약 1시간동안 교반한 후에 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척한 다음 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 고체의 표제화합물 30 mg을 수득하였다.

302> $R_f = 0.1$ (다이클로로메탄/에테르=1:1)

303> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.75 (s, 1H) 2.71 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.35 (m, 1H)

304> 실시예 69. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에틸술
피닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

305> 실시예 42의

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에틸티오페닐)피페리딘-3-온(38 mg)을 다이클로로메탄(2 ml)에 녹이고 -78°C로 냉각시킨 다음에 3-클로로파벤조산(70%, 20 mg)을 첨가하였다. 상온에서 약 1시간동안 교반한 후에 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척한 다음 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 고체의 표제화합물 22 mg을 수득하였다.

306> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (m, 6H), 7.33 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.15

(t, 1H), 2.89 (q, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 2.05 (t, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.36 (m, 1H) 1.34 (t, 3H)

307> 실시예 70. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아이소

프로필슬피닐페닐)피페리딘-3-온의 제조

308> 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로필티오페닐)피페리딘-3-온(35 mg)을 다이클로로메탄(2 ml)에 녹이고 -78°C로 냉각시킨 다음에 3-클로로로파벤조산(70%, 20 mg)을 첨가하였다. 상온에서 약 1시간동안 교반한 후에 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척한 다음 황산나트륨으로 탈수하고 농축하여 얻은 잔사를 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 고체의 표제화합물 20 mg을 수득하였다.

309> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.33 (d, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.55 (d, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.26 (d, 3H)

310> 실시예 71. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-N-(아크릴로일)아미노페닐]피페리딘-3-온의 제조

311> 실시예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼에이트 대신에 아크릴로일클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 254 mg을 제조하였다.

312> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40-7.50(m, 3H), 6.41 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.64 (dd, 2H), 2.00-1.30 (m, 10H)

313> 실시예 72. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸우레이도)페닐]피페리딘-3-온의 제조

314> 실시예 48의 단계 1에서 에틸 클로로폼에이트 대신에 다이메틸카바모일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 220 mg을 제조하였다.

315> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.52-7.10 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80-3.12 (m, 3H), 2.22-1.90 (m, 2H), 1.90-1.32 (m, 11H)

316> 실시예 73. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(메톡시카보닐)페닐]피페리딘-3-온의 제조

317> 실시예 24의 단계 1에서 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 메틸 2-브로모벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 70 mg을 제조하였다.

318> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.00-1.32 (m, 10H)

319> 실시예 74. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-페닐피페리딘-3-온의 제조

320> 실시예 24의 단계 1에서 1-브로모-4-플루오로-2-트라이플루오로메틸벤젠 대신에 메틸 브로모벤젠 사용하는 것을 제외하고는 실시예 24와 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 35 mg을 제조하였다.

321> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 (m, 6H), 7.31 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.05 (t, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.36 (m, 1H)

322> 실시예 75. 4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1,1-다이옥소-1-아이소티아졸린-2-일)페닐]피페리딘-3-온의 제조

323> 실시예 43의 단계 3에서 3-클로로피발로일 클로라이드 대신에 3-클로로 프로판술포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 43과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물 65 mg을 제조하였다.

324> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.26 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.78 (m, 4H), 1.53 (m, 3H), 1.26 (m, 1H)

【발명의 효과】

325> 시험 예 1. 카텝신 K 억제 시험

326> 인체 유방암 세포인 MCF-7 세포(ATCC HTB-22)로부터 공지의 방법[A. L.

Littlewood-Evans, et. al., Cancer Res., 57, 5386 (1997)]에 따라 카텝신 K를 제조하였다.

327> 상기 카텝신 K를 효소원으로 하여, 공지의 방법[J. Bone. Mineral Res. 12, 1396

(1997)]으로 본 발명의 화합물의 카텝신 K 억제시험을 수행하였다.

328> 즉, 완충용액 (NaOAc, pH5.5) 270 μ l에 25 μ M의 농도가 되도록 기질 (Z-Phe-Arg-AMC, Bachem사)을 가한 후, 본 발명의 화합물을 다이메틸су록사이드에 녹여 가한 다음, 카텝신 K 5 μ l를 가하였다.

329> 37°C에서 1 시간동안 반응시킨 후, 반응정지 용액(stop solution; 클로로아세테이트 완충용액, pH4.0) 0.8 μ l를 가하여 반응을 종결시켰다. 샘플 1 μ l을 취하여 여기(excitation) 파장 360nm, 방출(emission) 파장 460nm의 조건으로 형광측정기 (fluorometer)를 사용하여 형광도를 측정(이때, 기준값 (Blank)으로는 반응 완충용액 290 μ l에 기질만 첨가된 용액을 사용)하였다.

330> 본 발명의 화합물이 카텝신 K 활성을 50% 억제하는 농도(IC_{50})는 다음 표 1과 같다.

331>

【표 1】

화합물	IC ₅₀ (nM)	화합물	IC ₅₀ (nM)
실시예 1	0.55	실시예 43	0.33
실시예 2	5.74	실시예 44	0.97
실시예 15	4.44	실시예 45	2.40
실시예 23	0.92	실시예 46	0.76
실시예 24	1.97	실시예 47	1.65
실시예 25	3.67	실시예 54	1.18
실시예 28	2.38	실시예 57	1.85
실시예 29	1.90	실시예 59	1.54
실시예 30	2.02	실시예 60	0.43
실시예 34	1.45	실시예 61	0.95
실시예 36	1.05	실시예 62	1.68
실시예 37	0.45	실시예 63	2.95
실시예 38	1.93	실시예 68	1.72
실시예 42	1.23	실시예 69	1.59
실시예 70	1.73	실시예 73	1.54
실시예 75	0.51		

332> 상기 시험 예의 결과로부터 본 발명에 따른 화학식1의 화합물은 우수한 카펩신 (Cathepsin) K 활성 억제 효과를 갖고 있음을 확인할 수 있다.

333> 시험 예 2. 선택성 시험

334> 카펩신 K를 제외한 기타 카펩신들 즉, 카펩신 B (Sigma, C6286), 카펩신 C (Sigma, C8511), 카펩신 H (Calbiochem, 219404), 카펩신 G (Calbiochem, 219373), 카펩신 L (Calbiochem, 219402), 및 카펩신 H (Calbiochem, 219388)를 효소원으로 하여 본 발명의 화합물의 카펩신 억제시험을 수행하였다.

335> 분액된 각각의 완충용액에 기질을 가한 후, 본 발명의 화합물을 다이메틸су 폴사이드에 녹여 가한 다음에 카펩신 B, C, H, G, L, H, 또는 S를 각각 가하였다. 25°C 또는 37°C에서 1시간동안 반응시킨 후, 반응정지 용액을 가하여 반응을 종결시켰다. 샘플 1μl을 취하여 여기

(excitation) 파장 360nm, 방출 (emission) 파장 460nm의 조건으로 억제도를 측정하였다. 여기서 기준값 (Blank)으로는 반응 완충용액에 기질만 첨가된 용액을 사용하였다.

336> 본 발명의 화합물이 카텝신 B, C, H, G, L, H, 또는 S의 활성을 50% 억제하는 농도(IC_{50} , nM)는 다음 표 2와 같다.

337> 【표 2】

화합물	카텝신 B (IC_{50} , nM)	카텝신 C (IC_{50} , nM)	카텝신 G (IC_{50} , nM)	카텝신 H (IC_{50} , nM)	카텝신 L (IC_{50} , nM)	카텝신 S (IC_{50} , nM)
실시예 1	382	>240	>240	>240	138	133
실시예 2	-	-	-	-	2100	2100
실시예 44	394	>690	>690	>690	574	460
실시예 57	-	-	-	-	285	731
실시예 60	-	-	-	-	103	>150
실시예 61	-	-	-	-	>300	>300
실시예 62	-	-	-	-	>450	>450
실시예 75	-	-	-	-	32.5	>150

338> 상기 표 2의 결과로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 카텝신 B, C, H, G, L, H, 또는 S에 비하여, 특히 카텝신 K에 대하여 높은 선택성을 가지며, 매우 우수한 활성 억제 효과를 가짐을 알 수 있다.

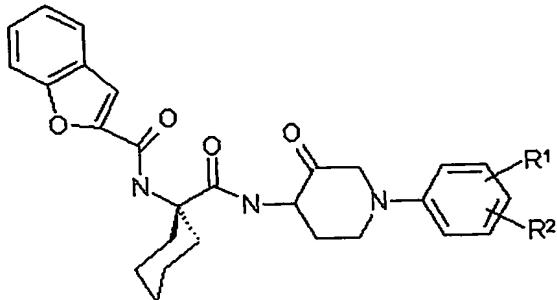
339> 시험 예 3. 체내동태평가

340> 본 발명의 일실시예에 따른 화합물을 각각 10mg/kg 용량으로 랫드(rat)에 경구투여한 결과, 혈중최대농도(C_{max})는 250~1,200ng/ml, 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC)은 1,500~4,000ng·hr/ml, 반감기($t_{1/2}$)는 약 1~4시간이었으며, 동일용량의 정맥투여시와 비교한 생체이용율은 30~70%를 나타내었다. 따라서, 상기 결과로부터 본 발명에 따른 화학식1의 화합물은 생체이용율이 매우 우수함을 알 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 1-페닐피페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염.



1

상기 식에서, R¹ 및 R²는 서로 독립적으로 수소; 하이드록시; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₃ 알킬; 할로겐; 시아노; 나이트로; 아세틸; 카복실산; 품일; 트라이플루오로메틸; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₅ 알콕시; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₅ 알콕시카보닐; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₅ 알킬로 치환된 티오, 술포닐, 또는 술피닐; 3,3-다이메틸아제티딘-2-온; N,N-다이메틸카바모일; N-메틸카바모일; 칙쇄상 또는 분지상 C₁-C₄ 알콕시카보닐, 클로로부틸일, 아이소부틸일, 메톡시아세틸, 사이클로프로판카보닐, 3-페닐프로파오닐, 2-플루오로벤조일, 아세틸, 아크릴로일, 또는 다이메틸카바모일로 치환될 수 있는 아민; 몰포린; 퓨란; 피롤; 1,3-옥사졸; 테트라졸; 2-옥소피롤리딘; 2-옥소피페리딘; 2-옥사졸리딘온; 2-이미다졸리딘온; 2,5-다이하이드로피롤; 또는 1,1-다이옥소아이소티아졸을 나타낸다.

【청구항 2】

제1항에 있어서,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸슬포닐페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-나이트로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(5-클로로-2-나이트로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-메탄슬포닐페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아세틸페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-시아노페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노-3-플루오로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노-6-플루오로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노-5-플루오로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에틸솔포닐페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-아세틸페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-폼일페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-나이트로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(3-메틸-4-나이트로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(3-플루오로-2-폼일페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(3-클로로-2-폼일페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일-4-나이트로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-폼일-6-플루오로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-플루오로-3-폼일페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로필술포닐페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-트라이플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-시아노페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(4-몰포리노)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에톡시페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-플루오로-4-트라이플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-클로로-4-트라이플루오로메틸페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2,4-다이클로로페닐)

피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-클로로-2-플루오로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메톡시-5-시아노페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-퓨릴)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-브로모페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸티오페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(tert-부톡시카보닐)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에톡시카보닐페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메톡시페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(4-플루오로-2-메틸페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로록시페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에틸티오페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸아제티딘-2-온-1-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-옥사졸리딘온-1-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2-이미다졸리딘온-1-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(에톡시카보닐)아미노]페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(메톡시카보닐)아미노]페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(4-클로로부티
릴)아미노]페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(
벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(아이소부티릴)아미노]페닐]
피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(메톡시아세틸)
아미노]페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(사이클로프로
판카보닐)아미노]페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(3-페닐프로페
오닐)아미노]페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(2-플루오로벤
조일)아미노]페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-[N-(아세틸)아미노]
]페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(2,5-다이하이드
로페롤-1-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(테트라졸-1-일)페
닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(피롤-1-일)-5-플루오로페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(피롤-1-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(N,N-다이 메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(N-메틸카바모일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(벤조산-2-일)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(벤조산-4-일)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(
벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-하이드록시페닐)피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)페닐]피페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-메틸슬피닐페닐)페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-에틸슬피닐페닐)페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-(2-아이소프로필슬피닐페닐)페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-N-(아크릴로일)아미노페닐]페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(3,3-다이메틸우레아)페닐]페리딘-3-온,

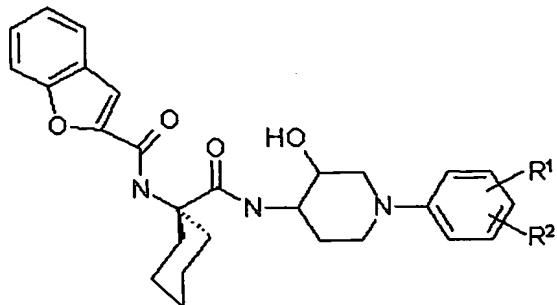
4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(메톡시카보닐)페닐]페리딘-3-온,

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-페닐페리딘-3-온,
및

4-[N-[1-[N-(벤조퓨란-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카보닐]아미노]-1-[2-(1,1-다이옥소-1λ₆-아이소티아졸린-2-일)페닐]페리딘-3-온으로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 1-페닐페리딘-3-온 유도체 또는 그의 무독성 염.

【청구항 3】

제1항에 따른 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 하기 화학식 2의 화합물 또는 그의 무독성 염.

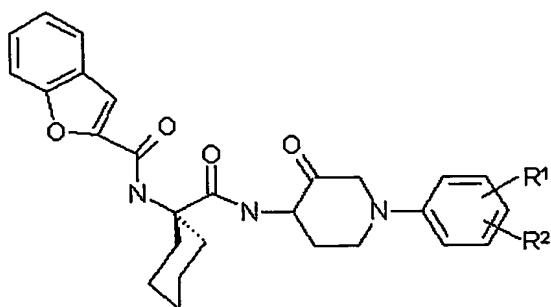


2

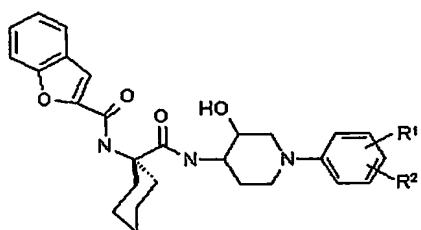
상기 식에서, R¹ 및 R²는 제1항에서 정의한 것과 동일하다.

【청구항 4】

화학식 2의 화합물을 산화반응시켜 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 제조하는 제조방법.



1



2

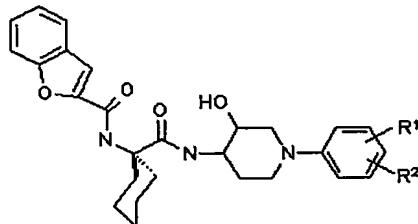
상기 식에서 R^1 및 R^2 는 제1항에서 정의한 바와 동일하다.

【청구항 5】

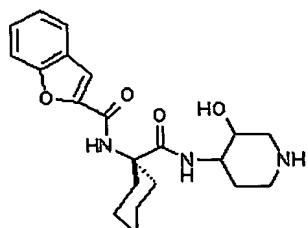
제4항에 있어서, 상기 산화반응은 피리딘-삼산화황 복합물(Py-SO₃ complex), 옥살릴 클로라이드-다이메틸су阜사이드(oxayl chloride-dimethylsulfoxide), 또는 피리디늄클로로크롬에이트(pyridinium chlorochromate)를 산화제로서 이용하는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 제조하는 방법.

【청구항 6】

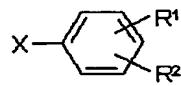
제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 3의 화합물과 화학식 4의 화합물을 염기 및 팔라듐촉매 존재 하에서 반응시켜 얻어지는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 제조하는 제조방법.



2



3



4

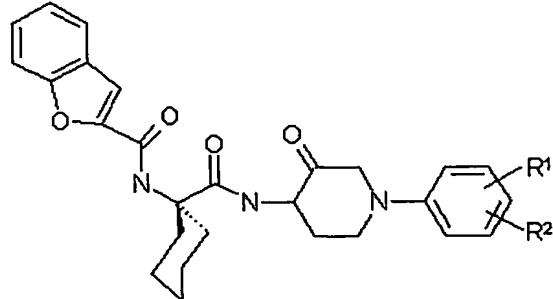
R^1 및 R^2 는 제1항에서 정의한 바와 동일하며, X는 할로겐, 나이트로, C_1-C_7 알킬суلف 또는 트라이플루오로суلف에이트(trifluorosulfonate)를 나타낸다.

【청구항 7】

제6항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 팔라듐 디아세테이트($Pd(OAc)_2$), 또는 트ライ스(다이벤질이덴아세톤)다이팔라듐[tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, $Pd_2(dba)_2$]인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 제조하는 방법.

【청구항 8】

화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 함유하고 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 시스테인 프로티아제 억제 조성물.



1

상기 식에서 R^1 및 R^2 는 제1항에서 정의한 바와 동일하다.